UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 — N° 77

ACTION DE LA PÉNICILLINE

sur les manifestations primo-secondaires de la Syphilis

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juin 1947

PAR

Guy CAZENAVE

Né à BORDEAUX, le 7 Octobre 1918

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
PIÉCHAUD, professeur.... *Juges.*
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
LE COULANT agrégé,..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1947

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0095

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 — N° 77

ACTION DE LA PÉNICILLINE

sur les manifestations primo-secondaires de la Syphilis

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juin 1947

PAR

Guy CAZENAVE

Né à BORDEAUX, le 7 Octobre 1918

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
PIÉCHAUD, professeur.... *Juges.*
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
LE COULANT agrégé,.... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1947

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen..... M. DUPÉRIÉ
Assesseur..... M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES LEURET, PERY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Clinique ophtalmologique....	BEAUVIEUX.
id.	CREYX.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	PAPIN.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique chirurgicale	CHARRIER.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Clinique d'accouchements ..	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Médecine coloniale et clin.des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie	VILLEMIN.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DARGET.
Hygiène	PIECHAUD.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Médecine légale et déontolog.	DERVILLÉE.	Clinique d'oto-rhino-laryngol.	PORTMANN.
Electroradiologie et cliniq. d'électricité médicale	N.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Chimie	CHELLE.	Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique ..	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.		
Physiologie.....	FABRE.		
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN		

MM. PERRENS (Maladies mentales), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Obstétrique	N.
Histologie	N...	id.	MAHON.
Physiologie.....	N...	Ophtalmologie	BESSIÈRES.
Médecine générale	BROUSTET.	Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS.
id.	SARIC.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	DUBARRY.	Chimie médicale	TAYEAU.
id.	J. F. TRAISSAC	Physique médicale	REBOUL.
id.	N.	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
id.	N.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale.....	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N...
id.	MAGENDIE.	Histoire naturelle médicale et parasitologie	N...
id.	POUYANNE.		
id.	LAUMONIER.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Pharmacie galénique.....	MESNARD.
Puériculture	PERY.	Bactériologie.....	MOUREAU.
Zoologie et parasitologie ...	N.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique .	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU.
Ophtalmologie	N...	Parasitologie, biologie appliq.	PAUTRIZEL.
Anatomie.....	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	VILLAR.
Chimie minérale.....	CASTAGNOU.	id.	N...
Botanique	GIRARD.	Electro-radiologie..... ...	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MON PÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR EDGAR CAZENAVE

Qui fut toujours pour moi un exemple de désintéressement, de bonté, de droiture et de conscience professionnelle. Bien pauvre tribut de tout ce que je lui dois.

A MES GRANDS-MÈRES

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MA SŒUR, A MES FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A LA MÉMOIRE

DU PROFESSEUR GEORGES JEANNENEY

A LA MÉMOIRE

DE JEAN JEANNENEY, BILL TAYLOR, SASSOON MEYER

TUÉS EN COMBAT

A MES CAMARADES DU DEUXIÈME RÉGIMENT
DE CHASSEURS PARACHUTISTES

A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A qui nous devons le meilleur de notre formation médicale.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE COULANT

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROUSTET

Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIÉCHAUD

Professeur d'Hygiène
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Chevalier de l'Ordre de la Santé
Croix de guerre
Officier de l'Instruction publique

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Officier d'Académie

Mon cher Maître,
Nous n'oublierons jamais avec quelle bienveillance vous nous avez toujours accueilli dans votre Service de clinique. Nous vous devons beaucoup et sommes très fier que vous ayez accepté de présider notre thèse.

INTRODUCTION

Dans le domaine de la vénéréologie, la thérapeutique s'est enrichie, ces dernières années, d'un nouveau médicament, la pénicilline, dont les propriétés anti-syphilitiques, parmi tant d'autres, ont fait naître de très grands espoirs.

C'est en 1943 que l'Américain MAHONEY entreprit le premier la cure de quatre syphilis récentes par la pénicilline. Ce premier pas devait inaugurer une route immense sur laquelle s'engagèrent de très nombreux médecins. Des milliers de travaux et de réflexions virent le jour. Dans le monde entier les syphiligraphes travaillèrent pour apporter un peu plus de lumière sur cette question.

Désireux d'avoir une opinion personnelle de la question, M. le Professeur JOULIA a mis en traitement quelques malades atteints de syphilis primaire ou secondaire par la pénicilline, seule ou associée aux autres médicaments anti-syphilitiques. Il nous confia le soin d'examiner et de suivre les malades. Nous tenons à l'en remercier particulièrement.

Nous essaierons dans cette étude d'ordre purement clinique et sérologique, de dégager, à l'appui de la documentation qui nous a été communiquée et des observations du service, les résultats qui, à l'heure actuelle, semblent à peu près constants.

Nous tenons à remercier également M. le Docteur LE COULANT qui nous éclaira de ses conseils et nous fournit une documentation très intéressante et indispensable.

Nos remerciements vont également au Docteur Edgar CAZENAVE qui, le premier, guida nos pas en dermato-vénéréologie.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET REVUE GÉNÉRALE DE LA PÉNICILLINE

Au lendemain de l'invasion du continent européen par les troupes alliées, pendant l'été 1944, se répandait dans le public français le bruit que ces armées possédaient un médicament merveilleux, une panacée, une arme secrète contre la mort. Les commentaires allaient bon train, comme il se doit ; la grande presse, toujours bien renseignée, en fit un médicament aux possibilités thérapeutiques universelles.

Personne, en Europe, à quelques exceptions près, n'avait jamais vu ce médicament conservé précieusement dans les hôpitaux militaires, mais on savait déjà que c'était une poudre jaune qui, dissoute dans du sérum, était administrée par piqûres.

Ainsi la pénicilline, encore voilée de mystère, pénétrait, entourée d'une auréole éclatante, sur le vieux continent.

Depuis, par de nombreuses publications, nous avons appris à connaître son histoire, une histoire comme les autres, où l'enthousiasme et le désespoir se suivent comme la nuit suit le jour.

Nous ne tracerons ici que les grandes lignes d'un destin qui n'est pas encore accompli :

Sa découverte, comme on l'a vu parfois dans le domaine scientifique, est due à un fait de hasard, mais observé par un œil averti. L'œil averti, en l'occurence, était celui de Sir Alexander FLEMING.

Au mois de septembre 1928, dans son laboratoire du St-Mary's Hospital de Londres, ce bactériologiste constata qu'une colonie de staphylocoques sur gélose coulée dans une boîte de Pétri, était en voie de lyse. Il s'aperçut alors que cette culture avait été contaminée accidentellement par une moisissure de l'air : le *Penicillium Notatum Westling*, appartenant à l'ordre des Ascomycètes.

Ayant isolé ce champignon pour en étudier les propriétés antimicrobiennes, il découvrit que « cette moisissure élaborait pendant sa poussée, une puissante substance antibactérienne qui diffusait rapidement à travers le milieu de culture, qui se montrait très sélective dans son action contre le microbe, et qui n'était pas toxique pour les animaux de laboratoire et n'altérait pas les leucocytes » (FLEMING). Cette substance, qui traversait les bougies de porcelaine, fut baptisée « Pénicilline ». Elle détruisait de nombreuses bactéries, comme les cocci pyogènes, mais beaucoup d'autres, comme par exemple les microbes à Gram négatif de la flore intestinale, étaient insensibles à son action.

Ce fait donna l'idée à FLEMING d'utiliser la pénicilline pour purifier des cultures. Sa première expérience porta sur l'isolement du bacille de Pfeiffer. Une boîte de Pétri était ensemencée avec un mélange de staphylocoques et de bacilles de Pfeiffer. Six gouttes de pénicilline étaient vaporisées sur une moitié de la culture. De ce côté, on observait une colonie pure de bacilles, alors que sur la partie ne contenant pas de pénicilline apparaissait une culture mixte des deux microbes.

A la suite de diverses expériences, FLEMING put proposer une classification de microbes sensibles et de microbes résistants à l'action de la pénicilline.

Voici cette classification :

Microbes sensibles	*Microbes résistants*
Staphylocoques.	Bacilles typhiques para AB.
Streptocoques pyogènes.	Bacilles dysentériques.
Autres streptos hémolytiques.	Bacilles du groupe Coli.
Streptococcus viridans (en majorité).	Vibrion cholérique.
Streptocoques non hémolytiques.	Bacilles de Friedlander.
Pneumocoques.	Bacilles pyocyaniques.
Gonocoques.	Bacillus Proteus.
Méningocoques.	Brucella.
M. Catarrhalis.	Entérocoques.
Bacilles diphtériques.	Cocci non pathogènes du tractus respiratoire à Gram négatif.
Bacilles diphtérimorphes.	Bacilles de Koch.
Bacilles de l'anthrax.	Levures.
Actinomyces.	Moisissures.
Clostridia.	

Il ressortait déjà de cette étude que la pénicilline semblait avoir une action élective sur les germes à Gram positif. Et la thérapeutique devait d'ailleurs prouver par la suite que les germes à Gram négatif lui résistaient. Cependant, parmi ces derniers, la sensibilité du gonocoque et du ménincocoque était d'une importance primordiale.

Au terme de ces travaux, FLEMING proposa en 1932 trois usages de la pénicilline :

1. Pour la préparation des milieux de culture sélectifs ;
2. Pour la démonstration des antagonismes microbiens ;
3. Pour le traitement des infections microbiennes.

Les deux premières indications furent utilisées avec la pénicilline brute, telle qu'on la trouvait dans la culture non concentrée de la moisissure, mais l'application thérapeutique fut impossible à réaliser avant d'avoir trouvé une méthode de concentration et de purification.

Ces recherches semblèrent tomber dans l'oubli pendant une dizaine d'années.

C'est seulement au cours des premiers mois de la guerre, en 1939, que des expérimentateurs britanniques se tournèrent de nouveau vers la pénicilline avec l'espoir de pouvoir l'utiliser pour lutter contre l'infection des plaies de guerre. CHAIN, FLOREY, FALK, HEATLEY, travaillant dans le laboratoire de Sir William DUNN, à Oxford, purent ainsi, en collaboration avec ABRAHAM, FLETCHER, GARDNER, JENNINGS, BAKER, HOLIDAY, ROBINSON, ORR EWING, SANDERS publier une série de travaux au cours desquels ils avaient étudié les propriétés de la pénicilline, tant au point de vue théorique que pratique ; ils enregistrèrent des résultats surprenants.

Mais il faut dire que ces travaux de 1939 furent la déviation de recherches qui avaient débuté en 1938 et qui répondaient à cette époque à un plan d'investigations systématiques par CHAIN et FLOREY des principes antimicrobiens que sécrétaient les microorganismes. La pyocyanase et la pénicilline étaient alors au programme. Cette dernière retint particulièrement l'attention par suite de sa très grande activité contre de nombreux microbes pathogènes et, la guerre éclatant, tous les efforts se concentrèrent sur son étude.

CHAIN et FLOREY utilisaient la pénicilline brute, directement extraite par filtration des bouillons de culture sur milieu de Czapek-Dox. Les résultats montrant *in vitro* les propriétés bactériostatiques de la pénicilline furent excellents. Ces deux bactériologistes obtinrent enfin des cultures exemptes de protéines, et ils purent les essayer sur des souris. Ce produit se montra très peu toxique. Ils n'observèrent aucune nocivité envers les leucocytes et les tissus des souris injectées avec des concentrations bien supérieures à celles qui auraient pu inhiber les microbes pathogènes. Ils constatèrent en outre, toujours sur les souris, que la pénicilline était détruite par le suc gastrique et par les microbes de la flore intestinale normale, donc ne pouvait être administrée ni par la bouche, ni par le rectum. Les meilleures voies

d'administration se révélèrent être chez la souris les voies intramusculaire, sous-cutanée et l'injection dans l'intestin grêle. C'est par elles que la diffusion se faisait le plus vite dans l'organisme.

C'est à la suite de ces résultats que, toujours à Oxford, les premiers essais sur l'homme et le début des investigations cliniques commencèrent.

Les deux premiers malades furent traités avec des quantités infimes. Après une amélioration, faute de poursuite de la cure, ils rechutèrent.

Les Anglais préparèrent ensuite une quantité plus importante de pénicilline et FLOREY put publier une série de dix observations portant sur des malades atteints d'infections staphylococcique ou streptococcique.

Pendant ces traitements, il n'avait observé que deux réactions fébriles dues à des impuretés hyperthermisantes. A mesure que l'état des malades s'améliorait, les numérations de globules blancs diminuaient. Neuf guérisons furent constatées. Par la suite FLOREY, toujours à Oxford, donna connaissance de résultats de traitements d'infections dues aux staphylocoques, aux streptocoques, à l'association des deux, aux pneumocoques, aux gonocoques, aux actinomycètes ; il obtint sur 200 cas traités :

Guérisons complètes	143
Améliorations	43
Etat peu ou pas modifié.....	14

Les succès obtenus incitèrent les Anglais à trouver de grands moyens de production de la pénicilline. Mais c'était pour la Grande-Bretagne, l'époque très sombre de la guerre et l'impossibilité de dévier l'activité d'une usine quelconque dans cette direction. Alors FLOREY et HEATLEY se rendirent aux Etats-Unis. Ils emportaient avec eux un lourd mémoire où se trouvaient examinés le mode de préparation de la pénicilline brute, son utilisation au lit du malade, son action sur l'organisme, son absorption, son élimination. Tout cela intéressa vivement les médecins américains. FLOREY leur

proposa de produire la pénicilline sur une grande échelle et visita quelques entreprises industrielles. Le Commitee of medical Research et le National Research Council, encourageant cette production, le miracle s'accomplit, comme il devait s'accomplir au cours des années suivantes sur des industries d'un ordre tout à fait différent, et la pénicilline sortit des usines par camions sous forme de pénicillinate de sodium ou de calcium titré en Unité-Oxford (U. O.), étant entendu que : « Une unité-Oxford est la quantité de pénicilline (en poids) qui, dissoute dans 50 cm^3 de bouillon à base d'extrait de viande, inhibe entièrement la pousse d'une souche étalon de staphylocoques. »

Comment fut cultivé ce champignon, isolée la pénicilline, concentrée, purifiée, ainsi que la façon dont les dosages dans le sang et les diverses humeurs de l'organisme fut accomplie, tout cela constitue une étude trop spécialisée, trop vaste et qui dépasse le cadre de ce sujet.

C'est alors que les médecins britanniques et américains purent se livrer à une utilisation clinique de ce médicament dans un domaine immense.

Ils attaquèrent avec succès les malades porteurs d'infections dues aux germes reconnus préalablement sensibles à l'action de la pénicilline.

En 1943, les Américains Keefer, Blake, Marshall, Lockwood et Wood donnaient, à propos de 500 cas, les résultats suivants :

Guérisons ou améliorations notables.....	366
Etats inchangés.....	40
Décès.....	94

Mais il faut dire que dans ces 500 cas étaient inclus des cancers, des anémies aplastiques, des anévrismes et que beaucoup de malades étaient, ou bien des mourants, ou des cas rebelles à tous les traitements connus et évoluant depuis des mois et même des années. De plus, dans ces 500 cas, il y avait 159 urétrites gonococciques qui furent toutes guéries.

Des recherches furent entreprises pour trouver le mécanisme de l'activité antibiotique de la pénicilline. Mais cette question n'est pas complètement résolue, il s'en faut. Cette sécrétion mycoïdienne agit sur des bactéries en voie de division (analogie avec les bactériophages), elle provoque une lyse des germes grâce à des modifications de la membrane cellulaire. Elle bloque le potentiel de division des germes et permet aux globules blancs une activité phagocytaire accrue.

Tous les travaux publiés ne cessaient pas de mettre en valeur l'action de la pénicilline sur les microbes énumérés plus haut. Il semblait peu probable que cette action pût s'étendre à des micro-organismes tels que le spirochète, aussi éloigné des espèces pénicillino-sensibles.

Or, en 1943, MAHONEY, aux Etats-Unis, LOURIE et COLLIER en Angleterre, montrèrent l'efficacité de ce produit sur le *spirochæta reccurentis* et *spirillum minus* chez la souris. Puis une expérimentation fut faite sur le lapin et MAHONEY fit au John Hopkins Hospital de Baltimore, les premiers essais de traitement de la syphilis chez l'homme. Au mois de septembre 1944, il donna les résultats obtenus sur un groupe de quatre malades porteurs de lésions de syphilis primaire avec présence de tréponèmes à l'ultramicroscope, avant le traitement. Il traita, avec l'aide d'ARNOLD et HARRIS ces malades par 1.200.000 unités, à raison de 25.000 unités toutes les quatre heures, soit au total quarante-huit injections intra-musculaires.

Trois cas montèrent une cicatrisation très rapide du chancre. Ils étaient séro-négatifs moins de trois mois après le traitement et le restèrent de décembre 1943 à septembre 1944, date de cette publication.

Pour le quatrième cas, la lésion guérit très vite et les réactions sérologiques étaient négatives au 71^{e} jour. Elles le restèrent jusqu'au 296^{e} jour et redevinrent alors fortement positives. Ce malade présentait à ce moment-là une ulcération indurée de la lèvre inférieure avec réaction ganglionnaire du territoire lymphatique correspondant à cette

lésion seulement. L'ultra-microscope révéla la présence de tréponèmes et MAHONEY fut d'avis qu'il s'agissait d'une réinfection.

Depuis 1944, les travaux sur le traitement de la syphilis par la pénicilline ne cessèrent pas de se multiplier ; nous en parlerons plus loin et arrêterons ici ce bref exposé d'une histoire dont nous avons voulu donner les grandes lignes et dans laquelle nous avons voulu mettre en évidence l'évolution d'un médicament vers une thérapeutique à laquelle il ne semblait pas originairement destiné.

Chapitre II

ACTION DE LA PÉNICILLINE SUR LES ACCIDENTS PRIMO-SECONDAIRES DE LA SYPHILIS

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION. - OBSERVATIONS ÉTRANGÈRES. RÉUNION DE STRASBOURG. - RÉUNION DE MONTPELLIER.

Laissant volontairement de côté les syphilis héréditaires ou nerveuses, nous consacrerons notre attention à l'action de la pénicilline sur les manifestations primo-secondaires de la syphilis acquise. Notre étude sera surtout clinique. Nous nous attacherons particulièrement à observer la vitesse de cicatrisation et d'effacement des lésions et tenterons de voir si vraiment la pénicilline est aussi active en ce sens que le bismuth. Nous étudierons également son action sur la sérologie.

Nous ne donnerons pas un pronostic lointain. En effet, si nous savons que l'action de la pénicilline sur la syphilis est indéniable, nous sommes loin de penser, comme de grands promoteurs l'avaient espéré il y a seulement trois ou quatre ans, qu'elle peut, à la dose de 2.400.000 unités ou à des doses supérieures, guérir la maladie. Les récidives, rarement cliniques, mais sérologiques la plupart du temps, nous l'ont prouvé. Bien plus, le temps n'est pas assez reculé pour nous permettre de savoir si des manifestations nerveuses, viscérales ou cutanées tardives de la maladie apparaîtront ou non chez les nombreux malades qui furent traités, durant la guerre, dans les hôpitaux civils ou militaires.

Avant de nous attacher aux observations faites dans le service de vénéréologie de l'Hôpital du Tondu, nous examinerons les conclusions auxquelles sont arrivés les médecins qui s'intéressent à cette question.

Nous trouvons dans la littérature d'abondants et nombreux travaux sur ce sujet. Une bibliographie déjà très importante nous est offerte. Les Américains, les Britanniques, les Belges, les Français et quantité de médecins d'autres nationalités, ont publié nombre de mémoires.

De la lecture des principaux d'entre eux, ce qui nous frappe par dessus tout, c'est la diversité des conclusions que les auteurs ont tiré de leur observation de l'action de la pénicilline sur les lésions syphilitiques et les réactions sérologiques.

En effet, si l'on peut dire que cette action possède des constantes quasi-immuables, telles que la disparition du tréponème dans les lésions en quelques heures, il n'est pas moins vrai que les auteurs arrivent à des résultats extrêmement différents, voire opposés, lorsqu'ils considèrent des facteurs comme la durée de cicatrisation des lésions ou le temps nécessaire à la négativation d'une sérologie. Le temps, voilà une question d'une importance capitale dans une maladie comme la syphilis. Et non seulement le temps nécessaire à l'effacement des lésions, mais aussi le temps au bout duquel le malade pourra se considérer comme guéri. C'est lui qui, à l'origine, fut la source de si grandes espérances.

Dès que MAHONEY eut obtenu ses premiers résultats, les Américains mirent en œuvre, au début de 1944, une méthode de travail organisé et centralisé. Cela permit d'obtenir cette année-là des rapports officiels de différents centres portant sur les résultats obtenus avec 1.587 cas. C'est Joseph Earle MOORE, de Baltimore, qui les exposa dans : « Le traitement de la syphilis au début ». Ce rapport était uniquement consacré à 1.418 cas, les autres n'étant pas satisfaisants quant à l'observation et l'étude des résultats du traitement.

Tous ces cas révélèrent l'action immédiate et profonde de la pénicilline sur la syphilis récente sur les trois points suivants :

1° Disparition du tréponème des lésions initiales ;

2° Cicatrisation de ces lésions ;

3° Tendance vers la négativation sérologique.

Or, la quantité de pénicilline reçue par les malades s'échelonnait entre 60.000 et 1.200.000 unités, au total, administrées par voie intramusculaire toutes les trois heures, nuit et jour, pendant sept jours et demi. Il ressortait de ce rapport que les rechutes, quand la pénicilline est administrée seule, étaient en relation directe avec la dose totale donnée en sept jours et demi, et que la plus grande fréquence coïncidait avec 60.000 unités, la plus faible avec 1.200.000 unités. De plus, le pourcentage des rechutes était plus fort quand la voie intra-veineuse était utilisée, et l'usage d'arsénicaux (Mapharsen), à doses subcuratives, parallèlement à la pénicilline, diminuait le pourcentage des rechutes. En définitive, la dose de 1.200.000 unités était déjà considérée comme la dose minima et les Américains pensaient obtenir de meilleurs pourcentages avec des doses totales plus fortes. De plus, on voyait apparaître dès ce moment l'efficacité supérieure d'un traitement combiné.

Au point de vue sérologique, les Américains constataient que les rechutes semblaient être en rapport inverse de la dose totale administrée. Leur proportion augmentait lorsque la voie intra-veineuse était utilisée au lieu de la voie intra-musculaire. Enfin, au début de 1946, MOORE admettait que le taux des rechutes après un dosage total de 1.200.000 unités était à peu près de 15 % et qu'il atteindrait sans doute 20 % d'une façon définitive, après une prolongation suffisante des observations. Il ajoutait qu'après 2.400.000 unités, les rechutes étaient d'un pourcentage sensiblement le même et il pensait qu'une augmentation de la dose n'était pas une ligne de conduite satisfaisante. Par contre, l'action synergique de la pénicilline et de l'arsenic semblait beaucoup plus encourageante.

Au cours de ce traitement de la syphilis par la pénicilline, des réactions ont été observées. Dès 1944, MAHONEY signalait que sur 100 cas de syphilis récente traités avec 1.200.000 unités, il avait observé des chocs thérapeutiques ressemblant à cette réaction d'Herxheimer dans 86 cas traités, après le premier jour du traitement. Plus tard, dans la communication préalablement citée de Earle MOORE, sur les 1.418 cas, on relevait 846 réactions (soit 59 %) après le premier jour. Parmi elles, 685 consistaient en une élévation thermique simple, et les autres présentaient en outre des réactions inflammatoires locales au niveau de leurs lésions. Mais, de toute façon, ces réactions n'ont jamais été alarmantes et ne constituent pas une indication pour interrompre le traitement.

Parallèlement à tous ces travaux, M. LEVADITI, en France, faisait d'importantes recherches sur ce problème, du point de vue expérimental. Il se demandait « si la pénicilline guérit cliniquement la syphilis du lapin, si cette guérison apparente évite les récidives, s'accompagne de la négativité des réactions sanguines et assure la stérilisation totale et définitive de l'organisme » (LEVADITI). Il traita des lapins porteurs de syphilômes scrotaux très riches en tréponèmes par la pénicilline qu'il injecta ou directement dans le chancre, ou à la fois dans la lésion et dans les veines, ou dans le système circulatoire, ou enfin par voie intra-musculaire. Il injecta une quantité de pénicilline variant de 100 à 52.000 unités par kilogramme, soit 220 à 130.000 unités au total. Il arriva, entre autres, aux conclusions suivantes :

« En général, les tréponèmes s'immobilisent en neuf heures, un ou deux jours et disparaissent le premier, le deuxième et le troisième, rarement le quatrième jour.

» Le temps qu'exige le chancre pour se cicatriser est de cinq, sept, onze et quatorze jours. Il n'y a pas eu de rapport constant entre le temps de cicatrisation et la dose de pénicilline administrée.

» En injections locales dans le syphilôme, la pénicilline se révèle d'un effet thérapeutique indubitable. »

Mais se demandant si cette action était profonde et si, évitant les récidives cliniques, la pénicilline déterminait une stérilisation totale et définitive de l'organisme et si elle négativait d'une façon persistante les réactions sérologiques, M. LEVADITI, complétant son travail, aidé de M. VAISMAN, donnait, le 12 juin 1945, la conclusion suivante dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine* : « Il est possible d'enregistrer des effets thérapeutiques parfaits, se traduisant par une activité microbiologique et clinique des plus satisfaisantes et, ce qui plus est, par une stérilisation totale de l'organisme, si l'on a soin d'administrer à des lapins syphilisés, par voie intra-musculaire et en injections réitérées, effectuées en un temps relativement restreint (4 à 5 jours), des doses de pénicilline voisines de celles utilisées en clinique humaine (40.000 U. O. par kilogramme). Ces constatations, rapprochées des résultats concernant la syphilis cliniquement inapparente de la souris, autorisent à conférer à la pénicilline un pouvoir antisyphilitique immédiat de premier ordre. »

Mais, au point de vue sérologique, ils observèrent des récidives aux environs du soixantième jour.

La publication des travaux de LEVADITI et VAISMAN, ainsi que les nombreux comptes rendus américains qui nous parvenaient, incitèrent les syphiligraphes français, belges et suisses à expérimenter dans leurs services hospitaliers ce nouveau traitement. Et lors des « Journées dermatologiques de Strasbourg », au cours de la séance spéciale du 23 juin 1946, qui fut consacrée à la pénicillinothérapie, de nombreux médecins donnèrent connaissance des observations qu'ils avaient faites à ce sujet.

M. PELLERAT, de Lyon, dans une synthèse des travaux entrepris jusqu'à ce jour, montra comment les Anglo-Saxons avaient été amenés, par suite des récidives observées en traitant des malades avec pénicilline seule, à associer ce médicament avec les arsénoxydes, puis le bismuth. Il donna ensuite le bilan d'une série d'observations qui lui avaient été communiquées par divers chefs de service. Nous

retiendrons celles qui se rapportent à l'aspect de la question qui nous intéresse particulièrement.

M. Pellerat disait : « Des essais effectués par M. Huriez, il ressort que la pénicilline administrée dans la syphilis récente à la dose de 2.400.000 U. O. ou de 1.200.000 U. O. (40.000 U. O. toutes les trois heures), plus trois injections d'arsénoxyde, fait disparaître les tréponèmes des lésions en vingt-quatre à quarante-huit heures. Le blanchiment des lésions est rapide, mais parfois particulièrement long. C'est ainsi que la cicatrisation du chancre d'une grande lèvre chez une femme enceinte demanda vingt jours. Pour M. Huriez, une cure de pénicilline remplace simplement une cure d'arsenic, en agissant plus rapidement et avec moins de danger. »

M. Bureau associe à la cure de 2.400.000 U. O. (40.000 U. O. toutes les trois heures) la bismuthothérapie. Dans ces conditions, les tréponèmes disparaissent en moins de vingt-quatre heures, les accidents se cicatrisent en quelques jours et la sérologie se négative en six semaines à deux mois.

M. Pautrier, Mlle Ulmo et M. Burgun ont rappelé qu'ils avaient traité un lot de malades par la pénicilline seule à la dose de 2.400.000 U. O., soit 100.000 U. O. par jour en cinq injections.

Sur sept malades porteurs de chancres, ils observèrent la disparition des tréponèmes entre douze et vingt-quatre heures. Mais l'un d'eux, un mois après la fin de son traitement, revint dans le service avec une ulcération du prépuce contenant des tréponèmes.

Ils ont cité également onze cas de syphilis secondaire avec sérologie positive. Ils ont vu les plaques muqueuses disparaître en six à douze jours, les lésions papulo-érosives périanales et périvulvaires entre onze et vingt-quatre jours ; les syphilides palmaires et plantaires en vingt-cinq jours. Enfin, un cas de syphilides de la face et du tronc qui guérissaient si lentement que la malade fut traitée par le Novar et le bismuth.

Ils notaient, en outre, que les réactions sérologiques étaient bien plus résistantes que dans les cas de syphilis primaires.

Dans une deuxième série de malades, ces auteurs groupaient deux syphilis primaires et quatre syphilis secondaires qu'ils avaient traitées par la pénicilline seule à la dose de 2.400.000 U. O. en douze jours (40.000 U. O. toutes les quatre heures).

Pour les syphilis primaires, ils virent les chancres s'épidermiser en neuf et dix jours, les B.W. négatives, le premier en trente-deux jours, le second en trois mois.

Pour les syphilis secondaires, la roséole disparut en trois jours.

Les syphilides érosives périanales en quatre jours.

Les syphilides ulcéreuses génitales en sept jours.

Eruption papuleuse persistant au douzième jour.

Et les B.W. virèrent seulement au bout de deux mois après le début du traitement et l'un d'eux fut irréductible.

Ces auteurs présentaient les conclusions suivantes :

« 1° L'action de la pénicilline sur le tréponème n'est pas plus active que celle du Novar ou du Fontarsol ;

» 2° Son action sur les lésions cliniques paraît plutôt plus lente que celle de ces deux médicaments ;

» 3° On peut constater des récidives cliniques et sérologiques survenant peu de temps après la cessation du traitement et qui incitent à la réflexion et à la prudence. »

Et M. Pautrier déclarait en terminant que si l'action tréponémicide de la pénicilline ne pouvait pas être niée, ou la rapidité de disparition des tréponèmes sur les chancres et plaques muqueuses, et que si l'action sur la cicatrisation des lésions était certaine, il n'en était pas moins vrai qu'elle était moins rapide que celle du Novar, du Fontarsol et du bismuth.

Au contraire, MM. Gaté et Pellerat (de Lyon) donnaient la communication suivante : « La pénicilline permet d'obtenir un blanchiment des lésions dans un délai plus court que les arsénobenzènes ou le bismuth, mais sur la sérologie, son action est moins rapide. » Ils arrivaient d'ailleurs à la conclusion que, la disparition des tréponèmes ne permettant pas d'affirmer une stérilisation de l'organisme, il semblait que le bismuth dût garder sa place dans la conduite générale du traitement.

MM. Gouin et Poupinel (d'Evreux) donnèrent connaissance de cinq cas de syphilis primo-secondaires traitées par la pénicilline seule. Ils enregistrèrent quatre échecs, un succès, et ne virent aucune action sur la sérologie. Ils conclurent logiquement à l'inconstance des résultats thérapeutiques obtenus par la pénicilline seule dans les accidents primo-secondaires. Sur les cinq cas précités, ils avaient constaté un effacement total des lésions, deux aggravations et deux résultats indifférents.

Enfin, M. Bureau (de Nantes), présenta huit cas de syphilis primo-secondaires récentes, au cours du traitement desquelles il vit disparaître les tréponèmes en quelques heures, le chancre cicatriser en huit jours, les accidents secondaires, même les condylomes hypertrophiques, guérir rapidement, mais il remarqua une action plus lente sur la sérologie.

C'est à ce propos que nous pouvons faire entrer en ligne de compte la période d'inertie sérologique signalée et étudiée par Durel.

Enfin, tout récemment, ont eu lieu le 24 mai 1947, à Montpellier, des « Journées dermatologiques », d'où se dégageaient les conclusions suivantes :

1° Action très rapide de la pénicilline sur la disparition des tréponèmes ;

2° Pas d'action rapide sur la sérologie ;

3° Valeur de la conjugaison bismuth-pénicilline. Environ 3.000.000 d'unités de pénicilline et vingt injections de

bismuth à raison de trois par semaine pendant les quinze premiers jours, puis deux par semaine. La durée du traitement total n'étant pas écourtée ;

4° Pas d'intolérance des malades à la pénicilline. Les réactions fébriles précoces observées furent toujours fugaces.

Tels sont les résultats de nos investigations bibliographiques. Les résultats de nos propres recherches vont être mentionnés dans le chapitre suivant.

Chapitre III

OBSERVATIONS DE LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE BORDEAUX

Dans le service de vénéréologie de l'Hôpital du Tondu, nous avons pu suivre onze observations de malades atteints de syphilis primo-secondaires et traités par la pénicilline. Nous voulons ajouter à ces onze observations, deux observations de malades qui, atteints d'urétrite gonococcique, furent traités et guéris de cette affection par 200.000 et 600.000 unités de pénicilline, mais virent cependant éclore une syphilis dans les délais sensiblement normaux. Enfin, nous publierons en premier lieu, une observation d'un malade traité en Angleterre et qui nous a été communiquée par M. le Professeur Joulia.

OBSERVATIONS

A. — *Observation d'un malade atteint de syphilis primaire et traité par la pénicilline seule. Guérison probable.*

M. D... (Roger), âgé de 26 ans, a été vu le 3 juillet 1946 par M. le Professeur Joulia. Il avait été traité en Angleterre dix-huit mois auparavant pour un accident primitif confirmé par la présence de tréponèmes et des réactions sérologiques positives. Il avait eu comme seul traitement 2.400.000 unités de pénicilline injectées en sept jours. Aucun traitement n'avait été fait depuis lors.

Ce malade s'est fait examiner régulièrement par la suite et n'a présenté aucune manifestation permettant de penser à un réveil de

la spécificité. Les réactions sérologiques sont devenues négatives deux mois après le début du traitement par la pénicilline et les divers examens pratiqués par la suite demeurèrent négatifs. Une ponction lombaire faite six mois après avait montré un liquide céphalo-rachidien normal.

Il lui fut conseillé de continuer à se soumettre à une surveillance médicale et sérologique prolongée pendant plusieurs années, en l'absence de tout critère certain de guérison de la syphilis.

B. — *Observations du Service*

Observation I

Mme C... (Rosalie). Femme de trente ans. Le début de la maladie remonte à trois mois, se manifestant par des métrorragies assez abondantes et qui n'ont jamais cessé. Celles-ci sont survenues trois semaines après un rapport. La malade, ne souffrant pas, ne va pas consulter de médecin. Mais peu de temps après l'apparition de ces métrorragies, elle présente une constipation opiniâtre qui la conduit dans un service de chirurgie où elle est opérée pour hémorroïdes. Un toucher vaginal révèle une tumeur du col utérin et la malade est envoyée dans le service le 27 janvier 1947 pour examen. Au speculum : lésion arrondie au niveau du col, centrée par l'orifice. Ulcération de la dimension d'une pièce de deux francs à bords nets, constituée par des lésions végétantes grisâtres.

Sur les petites lèvres, plaques muqueuses lenticulaires.

Recherche de tréponèmes : positive.

B. W. ++++.

Le 28 janvier 1947, la malade, admise à l'Hôpital du Tondu, reçoit 3.000.000 d'unités de pénicilline à raison de 40.000 unités toutes les trois heures.

L'ulcération a cicatrisé en onze jours. Aucune réaction d'Herxheimer ne s'est manifestée.

Le 11 février, le traitement par la pénicilline étant terminé, la malade est traitée au Bivatol, à raison de deux ampoules par semaine pour un total de vingt injections.

Les résultats de la sérologie furent les suivants :

Le 4 février 1947. — Meinicke o : très légèrement positif.
c : légèrement positif.

Le 10 février 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.
Hecht : positif.

Le 13 février 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.
Hecht : positif.

Le 2 mars 1947. — Meinicke o : négatif.
c : négatif.

Observation II

M. C... (Robert). En septembre 1946, ce malade de 32 ans entre dans le service. Il est atteint de :

— Phtiriase pubienne ;

— Urétrite gonococcique ;

— Chancre syphilitique de la partie postérieure du gland, au niveau du frein qui est sectionné. Ce chancre est apparu quinze jours avant l'hospitalisation.

Recherche de tréponèmes : positive.

B. W. ++.

Le malade reçoit d'abord 2.000.000 d'unités de pénicilline, puis deux Bivatol. Après dix jours d'hospitalisation, il est renvoyé à son médecin, muni d'un carnet de soins pour continuer son traitement. Le chancre est cicatrisé. L'écoulement a disparu.

Observation III

M. B... (Jacques), âgé de 30 ans, hospitalisé le 3 juin 1946, présentant un chancre syphilitique datant environ du 15 mai 1946. Rapport suspect au Maroc en avril 1946.

Recherche de tréponèmes : positive.

B. W. : négatif.

Traitement : 2.000.000 U. O. de pénicilline.

Fontana le 3 juin 1946 : positif.

Fontana le 4 juin 1946 : négatif (après 400.000 U. O.).

Tous les Fontana ultérieurs sont négatifs.

Le chancre cicatrise en dix jours. La sérologie reste négative.

A l'issue du traitement par la pénicilline, le malade est mis au Néocardyl et renvoyé à son médecin le 15 juin pour poursuite de soins.

Observation IV

M. D... (D.), âgé de 27 ans, atteint d'une érosion du sillon balano-préputial en feuillet de livre en janvier 1947.

Recherche de tréponèmes : positive.

B. W. ++++.

Traitement : 3.000.000 U. O. de pénicilline à raison de 50.000 toutes les trois heures.

Les tréponèmes disparaissent en vingt-quatre heures.

Le chancre cicatrise en vingt jours.

A la fin de la pénicillinothérapie, le malade est mis au Néocardyl.

Le 4 mai 1947. — Meinicke o : négatif.
c : négatif.

Observation V

M. B... (Mathieu), âgé de 25 ans, hospitalisé le 10 avril 1947. Il présente un chancre induré typique sur la face dorsale du fourreau qui date de dix jours et est apparu trois semaines après un rapport. Légère adénopathie bilatérale.

Recherche de tréponèmes : positive.

B. W. : négatif.

Traitement : pénicilline G. 1.400.000 U. O. dans Subtosan à 20 % (50.000 U. O. toutes les six heures).

Première injection pratiquée le 10 avril à 9 heures.

Fontana le 10 avril 1947 à 15 heures : négatif.

Fontana le 10 avril 1947 à 21 heures : négatif.

Le chancre cicatrise en onze jours.

Le 14 avril 1947. — Meinicke o : négatif.
c : positif.

Observation VI

M. R... (Marcel), âgé de 32 ans, se présente à la consultation le 5 février 1947. Il est porteur de deux chancres syphilitiques du gland apparus deux mois avant. Polyadénopathie inguinale bilatérale.

Syphilides croûteuses du cuir chevelu.

Alopécie.

Asthénie.

Ce malade présente en outre une urétrite gonococcique.

Recherche de tréponèmes : positive.

B. W. ++++.

Traitement : après cinq injections d'un centigramme de cyanure de mercure intra-veineuses à raison d'une par jour pour éviter une réaction d'Herxheimer, le malade reçoit 3.000.000 U. O. de pénicilline (50.000 toutes les trois heures), combinées à une injection de Néodardyl tous les deux jours.

La pénicilline est commencée le 10 février 1947.

Le 10 février 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.

Le 17 février 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.

Le malade quitte l'hôpital le 22 février 1947. Il ne présente plus aucune lésion. Nous ne l'avons pas revu depuis.

Observation VII

M. M... (Dimitri), âgé de 38 ans, vu le 5 mars 1947. Il présente des plaques muqueuses dans le fond de la cavité buccale. On observe en outre le vestige probable d'un accident primitif du sillon balano-préputial avec adénopathie inguinale bilatérale.

Pas de roséole.

Céphalées ; amaigrissement ; asthénie.

B. W. ++++.

Traitement : cyanure de mercure, trois injections, puis 3.000.000 U. O. de pénicilline combinées à une injection de Néocardyl tous les deux jours. Les plaques muqueuses disparaissent en six jours.

Les troubles généraux, asthénie, céphalées, disparaissent très rapidement.

Le 11 mars 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.

Le 17 mars 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.

Ce malade n'a jamais été revu.

Observation VIII

M. L... (Félicien), âgé de 17 ans, vu le 10 avril 1947. Il est porteur de syphilides papuleuses et érosives périanales et du bord libre du prépuce.

Plaques muqueuses sur la face antérieure de l'amygdale droite et du bord inférieur du voile du palais à gauche de la luette.

Pas de roséole.

Pas d'alopécie, ni céphalées, ni douleurs rhumatoïdes.

Amaigrissement.

Ganglion occipital droit.

Ganglions épitrochléens bilatéraux.

B. W. : positif.

Ce malade avait reçu le 9 avril 1947 une injection de Bivatol. Le 10 avril, il entre dans le Service où il reçoit 1.350.000 U. O. de pénicilline G. dans le Subtosan à 20 % (50.000 U. O. toutes les six heures). La cure est terminée le 17 avril à 3 heures.

Les plaques muqueuses de l'amygdale droite et du voile du palais disparaissent en deux jours.

Les syphilides du prépuce s'effacent en dix jours.

Les syphilides périanales, bien qu'affaissées, persistent encore trois semaines après le début du traitement.

Le 14 avril 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.

Le 18 avril 1947. — Meinicke o : positif.
c : positif.

Observation IX

M. N..., âgé de 40 ans, porteur d'un chancre du fourreau en voie de cicatrisation. Polyadénopathie bilatérale. Asthénie.

Recherche de tréponèmes : négative.

B. W. : positif.

Traitement : 3.000.000 unités (40.000 unités toutes les trois heures). Réactions fébriles à la deuxième injection. Température 40°. Le lendemain, la température est redevenue normale. L'état général est considérablement amélioré.

Observation X

M. F..., âgé de 27 ans. Il est atteint au mois de février 1947 d'urétrite gonococcique aiguë traitée et guérië par 300.000 unités de pénicilline. Au mois de mai, nouvelle urétrite aigue, mais la présence d'une ulcération du méat, indurée, accompagnée d'une adénopathie suspecte, nous invite à garder ce malade en observation pendant huit jours sans lui administrer de traitement.

Première recherche de tréponèmes : négative.

Grands lavages, plus thiazomide.

Deuxième recherche : négative.

Troisième recherche : positive.

B. W. : négatif.

Traitement : 3.000.000 d'unités de pénicilline (40.000 toutes les trois heures). Après la deuxième injection, nous observons une réaction fébrile (38°) ; le lendemain, la température est normale. L'ulcération cicatrise en huit jours.

Observation XI

Mme C... (Angeline), âgée de 28 ans. Cette malade, enceinte de cinq mois et demi, se présente à la consultation, adressée par son médecin traitant.

Elle présente des syphilides hypertrophiques périanales et périvulvaires très abondantes.

B. W. ++++.

Traitement : 3.000.000 d'unités de pénicilline, plus une ampoule de Néocardyl tous les deux jours.

Au septième jour du traitement, les lésions périanales sont complètement effacées et les lésions périvulvaires persistent, mais sont en voie de régression très nette.

C. — *Observations de deux malades qui, atteints d'urétrite gonococcique furent traités par la pénicilline et virent apparaître une syphilis dans des délais sensiblement normaux.*

Observation I

M. X..., âgé de 18 ans, à la suite d'un rapport infectant au début d'octobre 1946, présente dans les délais normaux un écoulement gonococcique qui est rapidement traité et avec succès dans le Service de la clinique dermatologique par 200.000 U. O. de pénicilline. Il sort de l'hôpital complètement guéri de son écoulement.

Or, le 2 novembre 1946, sans avoir eu de nouveau rapport, il se présente à la consultation du Docteur Le Coulant, porteur depuis vingt-quatre heures d'un accident primitif typique lenticulaire au niveau du reflet préputial. L'ultramicroscope montre de nombreux tréponèmes. Le diagnostic de syphilis ne fait donc aucun doute.

Il ne semble donc pas que l'administration de 200.000 U. O. de pénicilline ait modifié en quoi que ce soit l'évolution de cette syphilis contractée en même temps que la blennorragie, puisque la partenaire est actuellement hospitalisée pour syphilis secondaire et blennorragie à l'Hôpital du Tondu.

La période d'incubation est sensiblement normale.

Observation II

M. S... (René), âgé de 35 ans, est adressé au Docteur Le Coulant par un médecin parisien, en octobre 1946, pour surveillance. Ce malade a été traité à Paris par 600.000 unités de pénicilline pour une blennorragie aiguë qui guérit rapidement. Mais avant que le malade

quitte la capitale, le médecin ayant découvert une ulcération suspecte de la verge, adressa celui-ci pour examen complémentaire et en particulier recherche de tréponèmes. Sa réaction de B. W. est négative. La lésion pénienne rappelle par ses caractères l'accident primitif. Il est fait tous les deux jours pendant plusieurs semaines une recherche ultramicroscopique toujours négative. L'ulcération devient rapidement indurée, discoïdale, surélevée en plateau, de la dimension d'une pièce de deux francs, et quelques jours après apparaissent deux érosions de même aspect, à fond rouge, chair musculaire, indolores et nettement indurées.

Examen sérologique : négatif.

Recherche de tréponèmes : négative.

Recherche du bacille de Ducrey : négative.

Examens maintenus négatifs jusqu'en janvier.

Janvier 1947. — Apparition d'une roséole classique sur le tronc ;

— De douleurs rhumatoïdes ;

— D'une adénopathie légère inguino-crurale droite ;

— Et de lésions palmaires du type de syphilides palmaires bilatérales.

La réaction de Bordet-Wassermann est encore négative.

Malgré ces résultats et devant le complexe clinique, le malade est immédiatement traité par le cyanure de mercure dont il reçoit une injection journalière de un centigramme.

Le 13 janvier 1947. — B. W. : très légèrement positif.

Du 13 au 20 janvier. — VII injections de cyanure de mercure I. V.

Le 20 janvier 1947. — B. W. ++++.

Du 21 janvier au 3 février : VI cyanure et II Bivatol.

Le 3 février 1947. — B. W. ++++.

Le 10 février 1947. — Meinicke o : très légèrement positif.
c : ++++.

Le 17 février 1947. — Meinicke o : ++.
c : ++++.

Le 24 février 1947. — Meinicke o : ++.
c : négatif.

Le 3 mars 1947. — Meinicke o : ++.
c : négatif.

Du 13 janvier au 31 mars 1947, le malade a reçu : XIII cyanure de mercure et XVIII Bivatol.

Le 31 mars 1947. — Repos trois semaines.

Le 21 avril 1947. — Meinicke o : négatif.
c : négatif.

Chapitre IV

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Les observations recueillies dans le Service de la clinique dermatologique de Bordeaux sont en accord avec celles publiées par d'autres expérimentateurs. Nous avons constaté en effet la disparition des tréponèmes dans le chancre syphilitique, aux environs des vingt-quatre heures après le début de la cure. C'est là une constatation de la première importance si l'on considère le facteur contagion.

Le temps de cicatrisation du chancre, lui, fut assez variable. Si la plupart de ceux que nous avons observés ont disparu entre dix et douze jours après le début du traitement, nous ne devons pas oublier que l'un d'eux mit trois semaines à cicatriser.

Le chancre de notre sixième malade était en voie d'épidermisation spontanée lorsque celui-ci entra dans le Service, ce qui nous permet de ne pas attribuer à l'action de la pénicilline la rapidité de cette cicatrisation en quatre jours. Cependant, dans ce cas, comme dans le septième, le neuvième et le dixième, nous avions associé le bismuth et nous avons vu les autres lésions muqueuses ou cutanées, ainsi que les troubles généraux, céphalées, amaigrissement, douleurs rhumatoïdes, asthénie, disparaître très vite.

Il nous semble donc, sur ce point particulier de la durée de cicatrisation du chancre que le bismuth et la pénicilline sont sensiblement à égalité.

L'action de la pénicilline seule, sur l'effacement des syphilides papuleuses périanales de notre huitième observation, fut très lente.

Par contre, sur les lésions muqueuses, cutanées et sur les troubles généraux de la syphilis primo-secondaire, l'action de la conjugaison pénicilline-bismuth nous parut d'une efficacité et d'une rapidité remarquables.

Les réactions fébriles observées aux environs de la septième heure après le début du traitement, sont classiques et fugaces.

Au point de vue sérologique, nous n'avons pas constaté d'action directe ou rapide, nous trouvant ainsi en parfait accord avec presque toutes les publications françaises ou étrangères concernant ce sujet et qui ont toutes mentionné cette période d'inertie sérologique.

En somme, à Bordeaux, la pénicilline apparaît comme un médicament anti-syphilitique indéniable, mais non comme le médicament anti-syphilitique radical et définitif. Elle s'ajoute au bismuth et à l'arsenic, mais ne les remplace pas. De plus, elle est d'un emploi très difficile pour le médecin praticien par la fréquence des injections, même dans un véhicule retard, par l'obligation de la conserver dans un frigidaire, pour le malade non hospitalisable et pour un traitement ambulatoire. Et son emploi, dans l'avenir, pour le domaine de la syphilis, bénéficiera, comme presque tous les médecins qui l'utilisent le pensent, d'une conjugaison avec les sels de bismuth et l'arsenic.

Les récidives sérologiques consécutives à un traitement de la syphilis par la pénicilline seule ont été trop nombreuses pour risquer, sous prétexte de guérir vite, d'exposer le malade à des accidents tardifs graves. Aussi avons-nous dit aux personnes traitées dans le Service que nous les soumettions à une cure intensive d'attaque par la pénicilline, mais que ce fait n'écourterait en rien la durée totale du traitement qu'ils auraient à subir pendant trois ou quatre ans par le bismuth.

Enfin, les deux dernières observations nous ont montré qu'un traitement d'urétrite gonococcique par les doses respectives de 200.000 et 600.000 unités de pénicilline, n'avait pas empêché l'apparition d'accidents syphilitiques

dans les délais normaux d'incubation. Cela semble en contradiction avec certains auteurs rapportant des cas de syphilis décapitées ou retardées par un traitement antérieur d'urétrite gonococcique.

Par exemple, dans la littérature anglaise et américaine MAGNUSON et EAGLE (Baltimore) rapportent neuf observations d'auteurs divers, dans lesquelles les manifestations cliniques ou sérologiques d'une syphilis récente ont été retardées (26 à 33 jours pour les lésions, 48 à 74 jours pour la sérologie) par un traitement de 80.000 à 100.000 unités de pénicilline.

La première de ces deux observations nous a montré l'apparition, environ trois semaines après le rapport infectant, d'un chancre syphilitique avec présence de tréponèmes.

Par contre, la deuxième observation nous paraît encore plus intéressante. Il s'agissait, en effet, d'une syphilis bien modifiée par la pénicilline, puisque ce malade suivi d'une façon régulière à Paris et à Bordeaux, a présenté des accidents successifs primitifs, puis secondaires, sans que l'on ait pu découvrir de tréponèmes au niveau des lésions. D'autre part, au moment où il présentait sa roséole, la sérologie était encore négative. Et ce n'est qu'après avoir reçu trois injections de cyanure de mercure qu'il a été réactivé et que ces réactions sont devenues alors franchement positives.

Cette observation confirme l'action rapide et durable de la pénicilline sur la disparition des tréponèmes, mais montre aussi la difficulté qu'il y a eu par la suite à assurer ce diagnostic par des recherches de laboratoire qui furent très lentes à devenir positives.

Il paraît donc nécessaire d'allonger à une période d'environ trois mois la durée de la mise en observation des malades dont la blennorragie aura été traitée par la pénicilline. Au cours de cette période, des examens sérologiques et cliniques répétés devront être pratiqués.

CONCLUSIONS

I. — La pénicilline, sécrétion antibiotique du *Penicillium Notatum*, est un antisyphilitique actif dont l'action peut être comparée à celle des arséno-benzènes et du bismuth. Elle ne correspond pas à la *therapia sterilisans magna* qu'on pouvait espérer.

II. — L'étude de nos observations confirme les résultats déjà signalés à l'étranger ou dans les différentes écoles dermatologiques françaises.

a) La disparition des tréponèmes est rapide dans le chancre (environ 24 heures) ;

b) La vitesse de cicatrisation du chancre ne s'avère pas supérieure à celle qui est observée avec les autres antispécifiques : novarsénobenzol, bismuth ;

c) Elle a son indication particulière dans les cas d'intolérance aux autres médicaments ;

d) Mais son emploi s'avère encore difficile dans le traitement ambulatoire de la syphilis, au cabinet du médecin ou au dispensaire. Par ce fait, elle est inférieure aux bismuths oléosolubles infiniment plus commodes et sans contre-indications majeures ;

e) La pénicilline utilisée dans le traitement de l'urétrite gonococcique, nécessite une surveillance clinique et sérologique d'une durée de trois mois, au minimum, pour éviter de laisser passer une syphilis masquée par des doses infrathérapeutiques ;

f) Son action sur la sérologie ne paraît guère différente de celle des autres antispécifiques, novarsénobenzol, bismuth, dont les séries, plus longues, masquent la période d'inertie sérologique mise en évidence par la brièveté des cures pénicilliniques.

III. — Les accidents de la pénicillinothérapie sont rares. Le médicament ne paraît pas toxique.

Les accidents locaux sont inexistants, si les injections sont faites correctement.

Le clocher thermique, lors du traitement d'assaut de l'accident primitif, est peut-être plus net encore qu'avec le novarsénobenzol.

IV. — La pénicilline employée seule paraît incapable de guérir complètement et définitivement la syphilis, il faut en conjuguer l'action à celles des sels arsénicaux, ou mieux de bismuths oléosolubles.

Elle ne supprime en aucun cas la nécessité d'un traitement d'entretien régulier et longtemps prolongé.

Il s'avère utile d'accompagner les cures intensives bismuthiques de doses, même infra thérapeutiques de pénicilline, cette substance permettant une meilleure tolérance des métaux lourds et diminuant les risques de stomatite.

V. — Enfin, par son manque de toxicité, la pénicilline nous paraît trouver son indication majeure dans l'état de grossesse. Elle permet, en effet, de frapper fort et vite, sans risques d'accidents graves d'intolérance.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux, le 12 Juin 1947.
Le Doyen,
DUPÉRIÉ.

Vu :
Bordeaux, le 11 Juin 1947
Le Président du Jury,
JOULIA.

Vu et permis d'imprimer.
Bordeaux, le 14 Juin 1947
Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barker Beeson (B.). — « La pénicilline dans le traitement de la syphilis » (revue des travaux consacrés à cette question) (*Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, nos 7-8, juillet-août 1946, p. 395-408).

2. Basset (A.). — « La pénicilline dans le traitement de la syphilis » (*Monde et Médecine*, no 9, 15 septembre 1946, p. 10-14).

3. Batchelot (R. C. L.), Donald (W. H.), Scottgray (M.), Sack (R. P.) et Murrell (M.). — « Pénicilline et traitement des maladies vénériennes. Expérience d'une année dans une clinique civile » (*Edinburgh Medical Journal*, Edimbourg, 53, no 1, janvier 1946, p. 31-36).

4. Bessemans (A.), Derom (R.), Doussy (P.), Baert (Mlle H.) et Rudder (L. de). — « L'action de la pénicilline sur le tréponème pâle en dehors de l'organisme et dans l'infection expérimentale du lapin et de la souris » (*Bruxelles Médical*, no 8, 22 avril 1945, p. 343-349).

5. Binkley (C. W.) et Kile (R. L.). — « Le traitement rapide de la syphilis récente par de petites doses de pénicilline » (*American Archives of Dermatology and Syphilology*, 51, 200, mars 1945 ; d'après l'*Union Médicale du Canada*, t. 74, no 6, juin 1945 ; in *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, no 1, janvier 1946, p. 60).

6. Scott Cowe (W.). — « Syphilis masquée par la pénicilline » (*British Medical Journal*, no 4412, 28 juillet 1945, p. 133 ; in *les Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, no 4, avril 1946, p. 268-269).

7. Cronin (E.). — « Syphilis masquée, dangers de la pénicillinothérapie » (*The Lancet*, Londres, 251, n° 6412, 20 juillet 1946, p. 84-85 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 41, 7 novembre 1946, p. 1926).

8. Dewe. — *Traitement de la syphilis par la pénicilline* (thèse de médecine de Paris, 25 juin 1946).

9. Earle Moore (J.), Mahoney (J. F.), Schwartz, Sternberg (T.), Barry (W.) et Wood. — « Le traitement de la syphilis récente par la pénicilline. Rapport préliminaire portant sur 1.418 cas » (*The Journal of the Amer. Medic. Assoc.*, 9 septembre 1944, vol. 126, n° 2 ; *Paris Médical*, n°s 5-7, février 1946, p. 60).

10. Elod-Sones (T.), Allen (S. J.) et Donaldson (E. M.). — « Traitement ambulatoire de la syphilis par la pénicilline » (*British Medical Journal*, Londres, 1946, n° 4449, 13 avril 1946, p. 567-569 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 20, 28 mai 1946, p. 952).

11. Fleming (A.). — « La pénicilline et les maladies vénériennes » (*British Journal of Venereal Diseases*, Londres, 20, n° 4, décembre 1944, p. 133-136).

12. Frazier (C. N.) et Frieden (E. H.). — « Action de la pénicilline, en particulier sur le tréponème pâle » (*The Journal of American Medical Association*, vol. 130, n° 11, 16 mars 1946 ; in *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, n°s 7-8, juillet-août 1946, p. 444-446).

13. Gandin. — « Modalité du traitement de la syphilis récente par la pénicilline et contrôle du titre sérologique » (*Revue de Médecine Navale*, n° 1, 1946, p. 25-37 ; *le Bulletin Médical*, n° 17, 11 juin 1946, p. 221-226).

14. Gate (J.) et Pellerat (J.). — « La pénicilline dans le traitement de la syphilis et de la blennorragie » (*le Journal de Médecine de Lyon*, n° 639, 20 août 1946, p. 585-593).

15. Gennes (L. de) et Cournot (L.). — « Le traitement de la syphilis par la pénicilline » (*la Presse Médicale*, n° 24, 25 mai 1946, p. 344-345).

16. Goebel (E.) et Grace (A. W.). — « Traitement de la syphilis par la pénicilline suivi de fièvre et de l'apparition d'un abcès amicrobien » (*Archives of Dermatology and Syphilology*, Chicago, 52.5, novembre-décembre 1945, p. 399).

17. Gougerot (H.). — « Etat actuel de la pénicillothérapie en vénéréologie » (*la Prophylaxie antivénérienne*, n° 2, février 1946, p. 140-148).

18. Granbois (J.). — « Traitement de la syphilis par la pénicilline » (*Laval Médical*, vol. II, n° 2, février 1946, p. 168-194).

19. Huriez (Cl.), Noclercq, Guidoux et Clay. — « Pénicilline et Syphilis » (Société de Médecine du Nord, séance du 26 octobre 1945 ; in *l'Echo Médical du Nord*, n° 2, février 1946, p. 33 ; in *la Presse Médicale*, n° 4, 26 octobre 1945, p. 58).

20. Israel. — « Le traitement de la syphilis par la pénicilline » (*Revue Médicale Française du Moyen-Orient*, n° 2, novembre 1944, p. 106-110).

21. Jones (T. Lloyd) et Gordon Maitcand (F.). — « Pénicillinothérapie ambulatoire de la syphilis précoce » (*British Journal of Venereal Diseases*, juin 1945 ; in *les Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 4, avril 1946, p. 269).

22. Juon (M.). — « La pénicilline et le traitement de la syphilis en Suisse » (*Médecine et Hygiène*, n° 4, avril 1946, p. 8).

23. Lakaye. — « La pénicilline dans la blennorragie et la syphilis » (Société Belge de Dermatologie et de Syphiligraphie, séance du 10 juin 1945 ; in *Bruxelles Médical*, n° 13, 8 juillet 1945, p. 617).

24. Leao (A. E. Aves), Guimaraes (F. N.) et Brega (G. N.). — « Essais thérapeutiques avec la pénicilline. - II. Syphilis » (*Memorias do Instituto Oswaldo Crulr*, Rio de Janeiro, 41, F. A., octobre 1944, p. 237-245 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 39, 21 octobre 1946, p. 1854).

25. Leifer (W.). — « Traitement de la syphilis au début par la pénicilline » (*The Journal of Amer. Med. Assoc.*, Chicago, 129, n° 18, 29 décembre 1945, p. 1247-1251).

26. Leifer (W.) et Martin (S. P.). — « Action de la pénicilline sur le développement de la syphilis primaire » (*The Journal of Amer. Med. Assoc.*, Chicago, 130, n° 4, janvier 1946, p. 202-205 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 16, 28 avril 1946, p. 733).

27. Levaditi (C.). — *La pénicilline et ses applications thérapeutiques* (un volume de 151 pages, Masson éditeur.)

28. Levaditi (C.) et Vaisman (A.). — « Action stérilisante profonde de la pénicilline dans la syphilis expérimentale cliniquement occulte de la souris » (*les Echos de la Médecine*, n° 9, 1er mai 1945, p. 1, ce solonne).

29. — « Traitement de la syphilis et de la fièvre récurrente par la pénicilline » (*Académie de Médecine*, 31 octobre 1944, p. 550-557 ; in *la Presse Médicale*, n° 17, 18 novembre 1944, p. 269).

30. — « Sort des tréponèmes syphilomateux chez les lapins traités par la pénicilline » (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. 129, nos 22-23-24, séance du 12 juin 1945, p. 394-396 ; in *Presse Médicale*, n° 25, 23 juin 1945, p. 341 ; in *le Progrès Médical*, nos 11-12, 10-24 juin 1945, p. 190).

31. Levaditi (C.). — « La pénicilline : ses applications. La pénicillinothérapie de la syphilis » (*Revue Médicale du Moyen-Orient*, n° 6, 1946, p. 243-254).

32. Lourie (E. M.), Collier (H. O. J.), Ross (A. D. F.), Robinson (D. T.) et Nelson (Rachel B.). — « Traitement ambulatoire de la syphilis primaire par la pénicilline » (*The Lancet*, n° 6379, n° 33, 17 juillet 1946, p. 478).

33. Mac Kenzie (D.) et Wrong (N. M.). — « Quelques aspects de la pénicillinothérapie de la syphilis au début » (*The Canadian Medical Association Journal*, Toronto, 54, n° 5, mai 1946, p. 443-445 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 25, 7 juillet 1946, p. 1205).

34. Magnuson (H.) et Eagle (H.). — « Retardement et suppression de la syphilis initiale expérimentale par de faibles doses de pénicilline comparables à celles qui sont usitées dans le traitement de la blennorragie » (*American Journal of Syphilis*, t. 29, n° 6, novembre 1945, p. 587-596 ; in *les Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, n° 4, avril 1946, p. 268).

35. Mahoney (J. F.), Arnold (R. C.), Burton Sterner (L.), Harris (Ad.) et Zwally (M. R.). — « Le traitement par la pénicilline de la syphilis récente » (*The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, 9 septembre 1944, vol. 126, n° 2 ; in *Paris Médical*, n° 2, 17 janvier 1946, p. 24).

36. — « Pénicillothérapie de la syphilis récente », 2e mémoire (*The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, vol. 126, n° 2, septembre 1944 ; in *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, nos 5-6, mai-juin 1945, p. 161-162).

37. Marin (A.) et Lampbert (A.). — « La pénicilline dans la syphilis » (*l'Union Médicale du Canada*, Montréal, 75, n° 3, mars 1946, p. 300-302).

38. Marshall (J.). — « La pénicilline dans le traitement de la syphilis » (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, séance du 3 mai 1946 ; in *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, n° 9, septembre 1946, p. 469).

39. Merklen (F.-P.). — « La pénicilline dans le traitement de la syphilis » (*Paris Médical*, n° 2, 17 janvier 1946, p. 24).

40. Milian (G.). — « Traitement de la syphilis par la pénicilline » (in *Revue de Dermatologie-Syphiligraphie*, pour 1944 ; *Paris Médical*, n° 1, 10 janvier 1945, 27 février 1945, p. 4-5).

41. Monnier (J.). — *La pénicilline à la portée du praticien et son emploi dans le traitement des maladies vénériennes* (un vol. 148 pages, avec 26 figures ; J.-B. Baillière et fils, éditeurs, Paris, 1946 ; in *Paris Médical*, n° 2, 17 janvier 1946, p. 16).

42. Moore (J. E.), Mahoney (J.), Schwartz (W.), Sternberg (Th.) et Wood (W.). — « Traitement de la syphilis récente par la pénicilline » (*The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, vol. 126, n° 2, septembre 1944 ; in *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, n°s 5-6, mai-juin 1945, p. 162-163).

43. Nigaud. — *Le traitement de la syphilis récente par la pénicilline* (thèse de Paris, 6 juin 1945).

44. Pillsbury (D. M.). — « Pénicillinothérapie de la syphilis au début. Examen suivi de 792 malades six mois ou plus après le traitement » (*British Journal of Venereal Diseases*, Londres, 21, n° 4, décembre 1945, p. 147-150).

45. — « Application de la pénicilline au traitement de la syphilis primo-secondaire chez 14.000 malades : étude de 792 malades six mois ou plus après la fin du traitement » (*Amer. Journal of Syphilis and Venereal Diseases*, St-Louis, 30, n° 2, mars 1946, p, 134-143 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 21, 7 juin 1946, p. 997).

46. Rosentul (A.) et Zelykova (R. L.). — « Les voies nouvelles dans la thérapeutique de la syphilis. La pénicilline et le traitement de la syphilis » (*Klumitscheskaia Meditzina*, Moscou, 23, 4-5, 1945, p. 23-30 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, 22e année, 14 février 1946, p. 250).

47. Ross (A. O. F.), Nelson (R. B.), Lourie (E. M.), Collier (H. O. J.). — « Traitement de la syphilis primaire par la pénicilline » (*The Lancet*, Londres, 1944 (2), n° 28, 30 décembre 1944, p. 845-848).

48. Schoch (A. G.) et Alexander (L. J.). — « Le traitement de la syphilis récente par la pénicilline » (*The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, vol. 130, n° 11, 16 mars 1946 ; *Fiches médicales*, n° 102, VIII, octobre 1946, édition S.I.M., 9, rue de Rome, Paris).

49. Schwenlein (G. X.). — « Le traitement de la syphilis par la pénicilline » (*The Med. Clinics of North America*, Philadelphie, Londres, 30, n° 3, mai 1946, p. 649-658 ; in *la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 39, 21 octobre 1946, p. 1853).

50. Sidi (Edwin). — « Pénicilline et maladies vénériennes » (*Le Médecin Français*, n° 41, 25 mai 1945, p. 5).

51. Tyson (W. G.). — « Syphilis récente résistant à la pénicilline » (*Journal of Investigative Dermatology*, 6 octobre 1945, p. 279-322 ; in *J. A. M. A.*, 130, n° 10, 9 mars 1946, p. 671 ; in *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, n^{os} 7-8, juillet-août 1946, p. 448).

52. Tzanck (A.). — « La pénicilline dans le traitement de la syphilis » (Congrès de la pénicilline, 14 avril 1946, in *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, n° 9, septembre 1946, p. 469-470).

53. Tzanck (A.), Sidi (E.) et Moline (R.). — « Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par la pénicilline » (*Gazette Médicale de France*, t. 53, n° 16, 2^{e} n° d'août 1946, p. 451-453).

54. Valarde Thome (J.). — « Pénicillothérapie de la syphilis » (d'après la *Prensa Mexicana*, 15 février 1945 ; in *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 1, janvier 1946, p. 59).

55. Vigne (P.). — « Le traitement de la syphilis par la pénicilline. Premiers résultats obtenus à la clinique dermatologique de Marseille » (Congrès de la pénicilline, 14 avril 1946 ; in *la Presse Médicale*, n° 34, 20 juillet 1946, p. 492).

56. Weston (B.). — « Diagnostic de syphilis après pénicillothérapie pour blennorragie » (*British Journal of Venereal Diseases*, juin 1945 ; in *les Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, n° 4, avril 1946).

57. Wile (Udo). — « La pénicilline en vénéréologie aux Etats-Unis » (*Les Echos de la Médecine*, n° 15, 1er août 1946, p. 1-3).

58. — « Traitement de la syphilis débutante par la pénicilline » (*Maroc Médical*, n° 257, décembre 1945, janvier 1946, p. 215).

59. — « Les applications de la pénicilline dans le traitement de la syphilis » (*Le Progrès Médical*, n° 14, 24 juillet 1946, p. 323).

60. — « Etat actuel du traitement de la syphilis par la pénicilline » (*Laval Médical*, vol. XI, n° 7, septembre 1946, p. 733-735).

BORDEAUX

IMPRIMERIE R. SAMIE

21-23, rue Teulère

—

1947

Dépôt légal N° 15.116 — 2e Trimestre 1947.